




**Pharmaceuticals containing di-tert.butylhydroxyphenyl-derivatives and new derivatives.****Publication number:** EP0404039**Publication date:** 1990-12-27**Inventor:** DRECKMANN-BEHRENDT BRUNO DR (DE); WITTE ERNST-CHRISTIAN DR (DE); WOLFF HANS PETER DR (DE); DRESEL HANS ALOIS DR (DE)**Applicant:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)**Classification:**






**- International:** A61K31/165; A61K31/17; A61K31/495; A61P3/06; A61P9/10; A61P11/00; A61P29/00; A61P43/00; C07C233/18; C07C235/18; C07C235/32; C07C235/34; C07C235/38; C07C235/44; C07C235/48; C07C235/56; C07C237/10; C07C275/24; C07C323/44; C07C323/48; C07C323/60; C07C335/12; C07D295/18; C07D295/185; A61K31/165; A61K31/17; A61K31/495; A61P3/00; A61P9/00; A61P11/00; A61P29/00; A61P43/00; C07C233/00; C07C235/00; C07C237/00; C07C275/00; C07C323/00; C07C335/00; C07D295/00; (IPC1-7): A61K31/165; A61K31/17; A61K31/495; C07C233/18; C07C235/34; C07C235/48; C07C275/24; C07D295/182

**- European:** A61K31/165; A61K31/17; A61K31/495; C07C233/18; C07C235/18; C07C235/34; C07C235/48; C07C235/56; C07C275/24; C07C323/44; C07C323/48; C07C323/60; C07C335/12; C07D295/18B1D

**Application number:** EP19900111501 19900619**Priority number(s):** DE19893920616 19890623**Also published as:**

 JP3048648 (A)  
 DE3920616 (A1)  
 EP0404039 (B1)

**Cited documents:**

 GB1405767  
 NL7905000  
 US4066610  
 US4246198  
 US4397868  
more >>

**Report a data error here****Abstract of EP0404039**

Pharmaceuticals containing a compound of the formula I in which A, B, C have the meaning stated in the claims, as antiarteriosclerotics, and compounds of the formula I, are described.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 90111501.4

⑱ Anmeldetag: 19.06.90

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/165, A61K 31/17,  
 A61K 31/495, C07C 275/24,  
 C07C 233/18, C07C 235/34,  
 C07C 235/48, C07D 295/182**

③ Priorität: 23.06.89 DE 3920616

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 27.12.90 Patentblatt 90/52

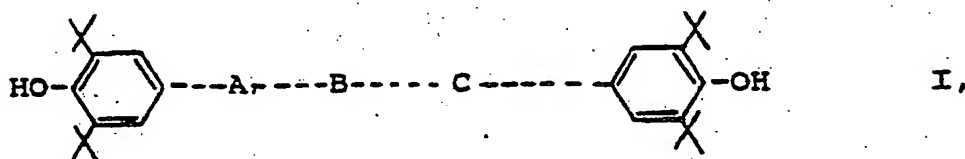
⑥ Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦ Anmelder: **BOEHRINGER MANNHEIM GMBH**  
 Sandhofer Strasse 116  
 D-6800 Mannheim 31(DE)

⑧ Erfinder: **Dreckmann-Behrendt, Bruno, Dr.**  
 Dürerstrasse 53  
 D-6800 Mannheim 1(DE)  
 Erfinder: **Witte, Ernst-Christian, Dr.**  
 Beethovenstrasse 2  
 D-6800 Mannheim 1(DE)  
 Erfinder: **Wolff, Hans Peter, Dr.**  
 Rebenweg 24  
 D-6945 Hirschberg-Grosssachsen(DE)  
 Erfinder: **Dresel, Hans Alois, Dr.**  
 Mozartstrasse 1  
 D-6905 Schriesheim(DE)

⑤④ Arzneimittel, enthaltend Di-tert.-Butylhydroxyphenyl-Derivate sowie neue Derivate.

⑤⑦ Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I

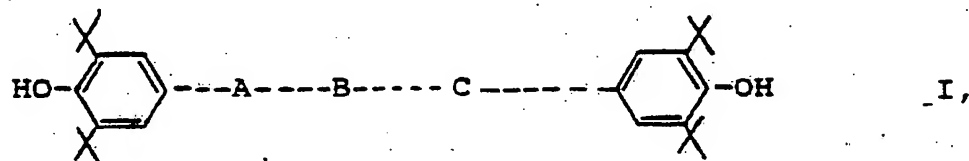


in der A, B, C die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, als Antiarteriosklerotica sowie neue Verbindungen der Formel I.

**EP 0 404 039 A1**

## Arzneimittel, enthaltend Di-tert-Butylhydroxyphenyl-Derivate sowie neue Derivate

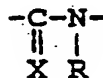
Die vorliegende Erfindung betrifft Di-tert-Butylhydroxyphenyl-Derivate (BHT-Derivate) der allgemeinen Formel I



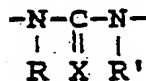
10 in der  
A und C, die gleich oder verschieden sein können,  
eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1-8 C-Atomen, die ver-  
zweigt oder unverzweigt sowie durch Heteroatome wie z.B. Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein  
15 kann  
und B eine der folgenden Gruppen darstellt:

B =

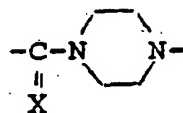
a)



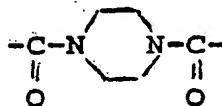
b)



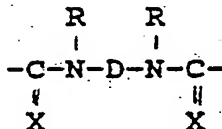
c)



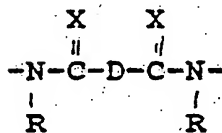
d)



e)



f)



in denen

X Sauerstoff oder Schwefel,

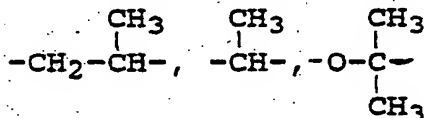
R, R', welche gleich oder verschieden sein können,

Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, bedeuten,

und

D für eine ungesättigte oder gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kette mit ein bis 10 C-Atomen, welche durch ein oder mehrere Heteroatome - bevorzugt durch Schwefel - unterbrochen sein kann, steht.

Bevorzugte Bedeutungen von A bzw. C sind Valenz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,



oder -CH=CH-.

D stellt bevorzugt eine -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I finden aufgrund ihrer antioxidierenden Eigenschaften, stabilisierenden Wirkung auf Lipoproteine und Hemmwirkung auf die Reacylierung des LDL-Cholesterins in Makrophagen Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Antiarteriosklerotica.

Desweiteren wirken sie antiinflammatorisch, cytoprotektiv sowie antiasthmatisch. Sie können auch als Inhibitoren der Reperfusionabhängigen Lipidperoxidation und als Stabilisatoren des "lung surfactant factor" eingesetzt werden.

Di-butylierte Hydroxyphenyl-Derivate, welche zwischen zwei Phenylkernen im Spacer Amid-, Ester-, Amin- und Harnstoffstrukturen haben, sind seit längerer Zeit bereits zum Stabilisieren von organischem Material bekannt.

So beschreibt beispielsweise das US-Patent US-PS 3.584.047 Benzamide und Phenylalkancarbonsäureamide sowie die DE-A-27 21 398 (Ciba-Geigy) Phenol-Derivate mit Amidstrukturen in der Seitenkette.

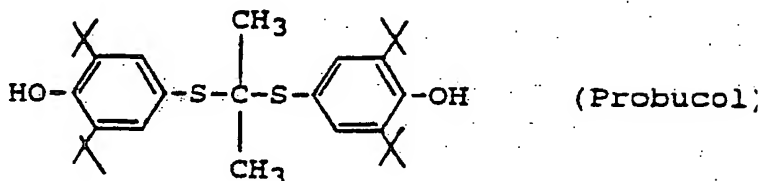
Auch Harnstoffe sowie Thioharnstoffe wurden bereits in der Literatur z.B. als Antioxidantien von T-6 Ölen beschrieben (Oxid. Commun. 5 (1-2), 115 - 28 [CA 102: 9267z] und Neftekhimiya 24 (2), 246 [CA 101:

40727c] sowie Neftekimiya 27 (5), 703-9) [CA 108: 97496a].

Als Antioxidantien bezeichnet man Substanzen, welche - in geringen Mengen zugegeben - einen zeitweiligen Stillstand oder zumindest eine erhebliche Verzögerung der oxidativen Vorgänge bei dem zu schützenden Produkt bewirken.

Die bisher aus der Literatur bekannten 2,6-Di-tert.-Butylphenyl-Derivate eignen sich als Stabilisator gegen thermooxidativen oder lichtinduzierten Abbau für Polyolefin-Copolymere, Polystyrol, Acryl-Butadien-Styrol, Polyvinylchlorid, Polyester, Cellulose-Derivate, Elastomere, Klebstoffe, techn. Fette, Mineralöle, Lacke und Farben. Einige Verbindungen wie z.B. Irganox 1076 [3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propionsäureoctadecylester] erhielten die FDA-Zulassung für Lebensmittelverpackungen.

Als Pharmakon findet bereits eine Substanz mit einem sterisch gehinderten Alkylphenol Anwendung. Probucol (Lurcelle®),



ursprünglich in der Kunststoff- und Kautschuk- Industrie als Weichmacher bzw. Antioxidans verwendet, zeigt eine hypocholesterinämische Wirkung bei Mäusen, Ratten, Hunden, Affen und am Menschen.

Mit der Reduktion des Serumcholesterins ist eine verminderte Ausscheidung neutraler Sterole, Totalsterole und Gallensäuren in die Faeces verbunden, wobei gleichzeitig die Cholesterin-7-alpha-hydroxylaseaktivität vermindert ist.

Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

Die im Tierversuch nachweisbare antiatherosklerotische Wirkung von Probucol beruht auf seiner Eigenschaft als Antioxidans: D. Steinberg et al. konnten in *in vivo*-Experimenten an WHHL-Kaninchen zeigen, daß Probucol die oxidative Modifizierung der LDL-Partikel und die Bildung von cholesterinesterreichen makrophagozytären Schaumzellen in Frühläsionen der Arterienwand verhindert. (D. Steinberg et al., N Engl J Med 320, 915 - 924 (1989))

Die Resorption der stark lipophilen Verbindung ist gering; die Eliminierung aus den Geweben ist äußerst langsam, die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Faeces [M.N.Cayen Pharmacol. Ther. 29, 157 (1985)].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Stabilisatoren von Lipoprotein-Partikeln und blockieren die Reacylierung von LDL-Cholesterin in Makrophagen. Sie eignen sich daher alleine oder in Kombination mit Antihyperlipidämika zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, die durch erhöhtes bzw. durch Oxidation verändertes Serumcholesterin verursacht werden, wie koronare Herzkrankheiten, Atherosclerose, Hyperlipoproteinämie und ähnliche Erkrankungen.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

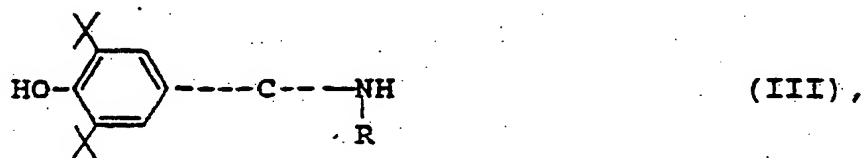
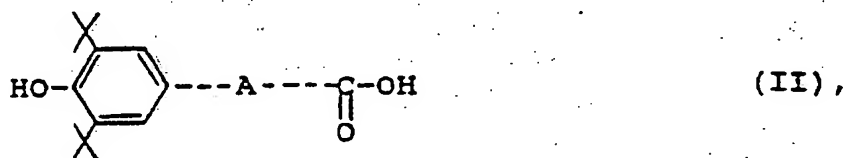
Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Di-butylierte Hydroxyphenyl-Derivate der Formel I mit mindestens einer Carbonyl-Gruppe als Amid-

oder Harnstoff und deren Derivate können nach bekannten Syntheseverfahren erhalten werden, beispielsweise durch die Umsetzung einer Carbonsäure oder eines Derivats (Formel II) mit einem Amin der allgemeinen Formel III



in denen

A und C sowie der Substituent R die in Formel I angegebene Bedeutung haben.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel wie einem Kohlenwasserstoff, Dimethylformamid oder in Ether.

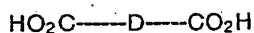
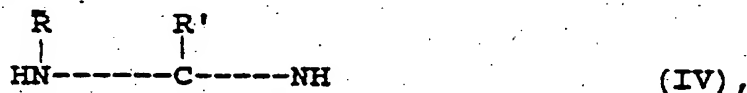
Vorzugsweise verwendet man äquimolare Mengen an Amin und Carbonsäure in Gegenwart äquimolarer Mengen einer Base wie einem tert. organ. Amin bevorzugt Triethylamin, Alkalibicarbonat-, Hydroxyd oder -Carbonat.

Als Derivate der Carbonsäure (Formel II) können das Säurechlorid oder ein Ester dienen.

Für die Umsetzung der freien Carbonsäure ist in der Regel die Anwesenheit von  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$  oder  $\text{PCl}_3$  erforderlich für die Umsetzung eines Carbonsäure-Esters mit dem Amin ein basischer Katalysator, bevorzugt ein Alkalialkoholat. In vielen Fällen gelingt auch die Reaktion der Carbonsäure mit einem Amin in einem Lösungsmittel wie z.B. Xylol durch Erwärmen unter Rückfluß am Wasserabscheider.

Bei der Darstellung der Diamide werden zwei Äquivalente Carbonsäure (Formel II) pro Di-Amin-Komponente (IV) beziehungsweise zwei Äquivalente Amin (III) pro Di-Carbonsäure-Komponente (V) eingesetzt, je nachdem, ob es sich um die Strukturen e) oder f) handelt.

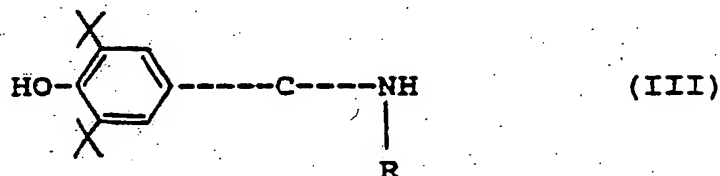
Die Versuchsbedingungen bleiben identisch wie bei den oben beschriebenen Monoamiden.



R, R' entsprechen der in Formel I angegebenen Bedeutung.

Das Teilstück D entspricht der in Formel I angegebenen Bedeutung.

Die Harnstoff-Derivate können durch Umsetzung desamins der allgemeinen Formel III



mit Phosgen dargestellt werden. Dabei wird in einem Überschuß an Amin gearbeitet.

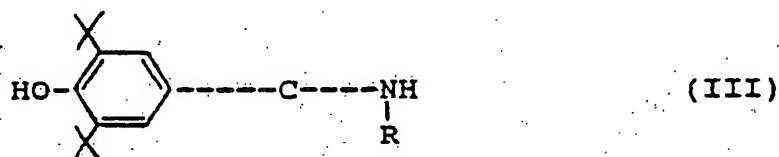
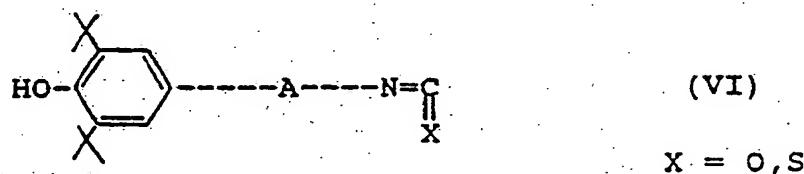
Die entsprechende Umsetzung mit Thiocarbonylchlorid (Thiophosgen) und 4 Äquivalenten desamins

der allgemeinen Formel III führt zum Thioharnstoff. Die Thiocarbamidsäurechloride werden als Zwischenstufe nicht isoliert (vgl. T. J. Pullukat et al., Tetrahedron Lett. 1967, 1953).

Symmetrische Harnstoff-Derivate lassen sich auch durch Carbonilierung von primären Aminen (Aryl- u. Alkylamine) mit Kohlenmonoxid in Gegenwart eines Katalysators wie Selen oder Schwefel darstellen (vgl. Sonoda et al., J. Am. Chem. Soc., 93, 6344 (1971) und Franz et al. J. Org. Chem. 26, 3309 (1961)).

Symmetrische Thioharnstoffe entstehen ebenfalls durch Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Amine, bevorzugt auf aromatische Amine unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff. Als Lösungsmittel bewähren sich Alkohol und Aceton (vgl. Houben-Weyl IX, 885 sowie Deposited. Doc., Viniti 6343-82, 93-8, C.A. 100 - (19): 156 325 d).

Die für die nachstehenden Beispiele am häufigsten angewandte Methode zur Darstellung von symmetrisch wie auch unsymmetrisch substituierten Harnstoffen stellt die Addition einesamins (III) an ein Isocyanat (VI) dar ( $X = O$ ).



Die Umsetzungen von Isothiocyanaten ( $X = S$ ) mit einem primären Amin ergibt das Thioharnstoff-Derivat (analog Satchell et al., Chem. Soc. Rev. 4, 231-50 (1975)).

Diese Methode liefert hervorragende Ausbeuten, wenn in aprotischen Lösungsmitteln, bevorzugt in Kohlenwasserstoffen oder auch in Ether gearbeitet wird. (Houben-Weyl VIII, 157).

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Thioamid- und Thioharnstoffderivate können ebenso aus den Carbonylverbindungen mit Phosphorpentasulfid dargestellt werden.

Man verwendet pro Carbonylfunktion etwa 2 Äquivalente Pentasulfid in wasserfreien aprotischen Lösungsmitteln, bevorzugt Kohlenwasserstoffen wie Xylol.

Als geeigneter erwies sich die Umsetzung mit Lawesson's Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid) in geringem Überschuß (1.1 bis zu 2.0 Äquivalente) in aprotischen Lösungsmitteln, bevorzugt in Toluol oder Xylol bei erhöhten Temperaturen.

Gegenstand der Erfindung sind auch neue Verbindungen der Formel I, insbesondere die folgenden Verbindungen:

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I:

N-[2-[3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl]ethyl]-3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzamid

3,5-Di-tert.-butyl-4-Hydroxyphenylelessigsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)methyl-amid

3,3'-Thiobis-[N-[[3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl]ethyl]propionsäureamid

3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäure-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]-amid

3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)zimtsäure-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]amid

N,N'-Bis-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]harnstoff

N,N'-Bis-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]thioharnstoff

N,N'-Diethyl-N,N'-bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenethyl)hexansäureamid

3,3'-Thiobis-[N-[[3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl]ethyl]propionsäureamid

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, sofern sie neu sind, in Analogie zu den bekannten Verbindungen in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

#### Beispiel 1

3-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)-propionitril

- Ein Gemisch aus 206.3 g (1 mol) 2,6-Di-tert.-butylphenol, 4.8 g pulv. Natriumborhydrid und 262 ml (4 mol) Acrylnitril wird 16 h im Ölbad auf 90 °C erwärmt (leichter Rückfluß). Man kühlt ab, rührt in 1 l Wasser ein, säuert an und gibt 900 ml Methylenchlorid zu. Danach saugt man das gebildete Produkt ab, trennt, wäscht die Wasserphase zweimal mit wenig Methylenchlorid, vereint die Methylenchloridphasen, trocknet sie und engt ein. Das Rohprodukt wird auf der Nutsche zweimal mit je 250 ml Ligroin gewaschen.
- Ausbeute: 203.6 g (78 % d. Theorie)  
Schmp. 110-113 °C
- 10 Lit.: Sumitomo, Jap. Kokai 75, 71 638

Beispiel 2

- 15 3-(4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butyl-phenyl)propionsäure

- Ein Gemisch aus 190 ml Wasser, 148.0 g (3.7 mol) NaOH, 800 ml Ethanol und 95.6 g (0.37 mol) des Propionitrils (s.o.) wird unter Stickstoff 18 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann kühlt man ab, säuert mit 6 N Salzsäure auf pH 2 an, saugt ab und wäscht den Filterkuchen mit Wasser. Nach Umkristallisation aus 66proz. Alkohol erhält man 95.0 g (92 % d. Theorie) Carbonsäure.
- 20 Schmp.: 169.5-170 °C

- 25 Beispiel 3

4-Hydroxy-3,5-di-tert.butyl-benzylchlorid

- 30 Man löst 52.8 g (0.256 mol) 2,6-Di-tert.-butylphenol in 200 ml n-Heptan, gibt 250 ml 37proz. Formalinlösung und 500 ml konz. Salzsäure zu, spült mit Stickstoff und rührt 18 h bei Rückflußtemperatur. Nach dem Abkühlen trennt man die org. Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit n-Heptan und wäscht die vereinten Heptanphasen mit Wasser. Nach Trocknen mittels Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert.
- 35 Sdp.: 132-134 °C/0.01 Torr  
Ausbeute: 46.2 g (71 % d. Theorie)  
Lit.: Neureither, J.Org.Chem. 28, 3486 (1963)

- 40 Beispiel 4

4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzylcyanid

- 45 Zu einer 80-85 °C heißen Mischung aus 38.4 g (0.71 mol) Natriumcyanid, 50 ml Wasser und 72 ml Ethanol tropft man innerhalb 1 h eine Lösung aus 104.5 g (0.41 mol) 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzylchlorid und 155 ml Ethanol. Anschließend hält man weitere 3 h auf Rückflußtemperatur, kühlt ab und saugt anorgan. Material ab. Die flüssige Phase wird eingedampft, der Eindampfrückstand mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Man trocknet die Etherphase (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), dampft ein und bringt durch Ligroin-Zugabe zur
- 50 Kristallisation.  
Ausbeute: 61.1 g (61 % d. Theorie)  
Schmp.: 109-110 °C  
analog Fuson und Rabjohn, Org. Synth. Vol. 25, 66.

- 55 Beispiel 5



4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylphenethylamin

Zu einer Suspension aus 19.0 g (0.5 mol)  $\text{LiAlH}_4$  und 600 ml absol. Ether tropft man unter Stickstoff eine Lösung aus 60.0 g (0.245 mol) 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzylcyanid und 400 ml absol. Ether. Man rührt weitere 4 h bei Rückflußtemperatur, zersetzt dann mit Natronlauge und Wasser und saugt ab. Die Etherphase wird getrocknet mit Natriumsulfat und eingedampft.

Ausbeute: 59 g (97 % d. Theorie)

Schmp.: 106-108 °C (Umkrist. aus Ligroin).

Beispiel 63-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-propionsäure-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]amid

Eine Lösung von 7.48 g (0.03 mol) 3-(4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylphenyl)propionsäure und 8.35 g (0.03 mol) 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylphenethylamin in 250 ml Xylol wird 56 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt; weder Carbonsäure noch Amin sind nach dieser Zeit dünnschichtchromatographisch nachweisbar.

Der Ansatz wird eingeeengt, der Rückstand kristallisiert durch Verreiben mit Ligroin.

Ausbeute: 10.9 g (71 % d. Theorie)

Schmp.: 172 °C

Beispiel 73,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxy-zimtsäure

Eine Lösung von 75.5 g (0.3 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzaldehyd, 270 ml Pyridin, 10 ml Piperidin und 100 g (0.95 mol) Malonsäure wird 2 h auf 85 °C unter Stickstoff unter Rühren erwärmt; anschließend rührt man schnell in 750 g Eis und 150 ml konz. Salzsäure ein. Das entstehende Öl nimmt man in Methylenchlorid auf, extrahiert viermal mit 2 N Salzsäure, wäscht neutral, trocknet über Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Nach Umkristallisation erhält man das Zimtsäurederivat als Kristallisat mit einem

Schmelzpunkt von 198-201 °C

Ausbeute: 59 %.

Beispiel 83-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)zimtsäure-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]amid

Zu einer Lösung aus 4.44 g (0.016 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyzimtsäure und 4.0 g (0.016 mol) 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylphenethylamin in 100 ml Pyridin gibt man 1.1 g (0.008 mol) Phosphortrichlorid und erwärmt 10 h auf 90 °C.

Nach dem Einengen wird der Rückstand in Ether aufgenommen, mehrmals mit 0.5 N Natronlauge, anschließend mit 0.5 N Salzsäure und Wasser gewaschen und eingeeengt.

Ausbeute: 71 %

Schmp.: 245 °C

Beispiel 93,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxy-phenethyl-isocyanat

Eine Lösung aus 24.94 g (0.1 mol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxy-phenethylamin und 100 ml absol. Toluol

wird zunächst bis zur sauren Reaktion mit Chlorwasserstoff begast. Dann erhitzt man auf 100 °C und leitet langsam 49.4 g (0.5 mol) Phosgen ein. Anschließend hält man 45 min auf Rückflußtemperatur. Nach Stehen über Nacht wird i. Vak. das Toluol abdestilliert, wobei man das Isocyanat als schwarzes Öl erhält, das ohne weitere Aufreinigung für die Harnstoff-Synthese verwendet werden kann.

5

#### Beispiel 10

#### 10 N,N'-Bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxy-phenylethyl)-harnstoff

Zu einer Lösung aus 19.9 g (80 mmol) 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenethylamin in 100 ml absol. Ether tropft man unter Stickstoff eine Lösung aus 22 g (80 mmol) des rohen Isocyanats und 40 ml absol. Ether. Nachdem die schwach exotherme Reaktion abgeklungen ist, fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt, getrocknet und zweimal aus Ethanol umkristallisiert wird.  
Ausbeute: 27.8 g, (66 % d. Theorie)  
Schmp.: 191-192 °C

#### 20 Beispiel 11

#### 2-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäure

25. Unter Stickstoff mischt man 50.0 g (225 mmol) 2,6-Di-tert.-butyl-hydrochinon mit 500 ml Butanon-2 und 48.4 g (350 mmol) Kaliumcarbonat, rührt 2 h bei 80 °C, gibt eine Spatelspitze Kaliumjodid sowie 68.2 g (350 mmol) 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester zu und hält 4 h auf Rückflußtemperatur. Man saugt ab, dampft i. Vak. ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Zwischen 143 °C und 144 °C/0.005 Torr erhält man 50.0 g (66 % d. Theorie) farbloses, langsam erstarrendes Produkt, das im Kältebad aus Ligroin umkristallisiert wird.  
Schmp.: 50-51 °C

30 17.0 g (50 mmol) des Ethylesters werden in 125 ml Ethanol und 125 ml 2 N Natronlauge (0.25 mol) 30 min auf Siedetemperatur erwärmt, nach dem Abkühlen mit 125 ml 2 N Salzsäure (0.25 mol) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag ergibt 10.7 g (69 % d. Theorie) Säure mit dem Schmp. 122-123 °C.

35

#### Beispiel 12

#### 40 N,N'-Bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenethyl)-thioharnstoff

Zu einer Lösung von 2.62 g (5 mmol) N,N'-Bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenethyl)-harnstoff in 20 ml absol. Toluol gibt man unter Stickstoff 1.2 g (3 mmol) Lawesson's Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid).

45 Danach erwärmt man auf 100 °C und läßt 1.5 h bei dieser Temperatur rühren. Nach dem Abkühlen wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand mehrmals aus Ether/Isohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 63 %

Schmp.: 135-136 °C

50

#### Beispiel 13

In analoger Weise wie in den Beispielen 6, 8, 10 bzw. 12 beschrieben erhält man:

55

5

10

15

20

25

30

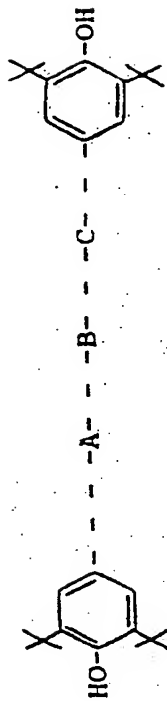
35

40

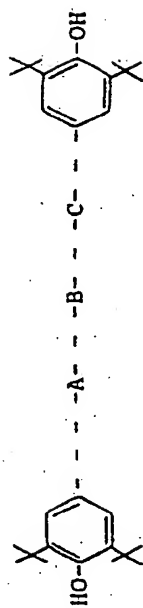
45

50

55



Nr.	- - -A- -B- -C- - -	Schmp.	Bemerkungen
1	-CO-NH-CH <sub>2</sub> -	233°C	
2	-CH <sub>2</sub> -CO-NH-	225°C	
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	172°C	
4	-CO-NH-	302°C	
5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CO-	230°C	
6	-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> -	175-178°C	
7	-CH=CH-CO-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	245°C	



Nr.	- - -A- - -B- - -C- - -	Schmp.	Bemerkungen
8	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CO-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	191°C	
9	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CS-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	135-136°C	
10	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2- \\    \qquad \qquad \qquad   \\  \text{CH}_3 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3  \end{array}  $	169°C	
11	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2- \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	177°C	
12	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2- \\    \qquad \qquad \qquad   \\  \text{CH}_3 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3  \end{array}  $	235°C	
13	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2- \\    \qquad \qquad \qquad   \\  \text{CH}_3 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3  \end{array}  $	138°C	
14			



Nr.	- - -A- - -B- - -C- - -	Schmp.	Bemerkungen
15	$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-CO-CH}_2\text{-}$	HCl: 274-6 Zers. Ba: 207-8°C	
16	$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	Ba: 205°C Z.	
17	$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	207°C	Ger. Offenl. 1 817 212
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-CH}_2\text{CH-NH-C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-} \end{array}$	154°C	
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-O-C-CO-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	153-154°C	

5

10

15

20

25

30

35

40

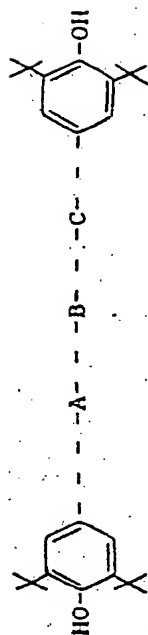
45

50

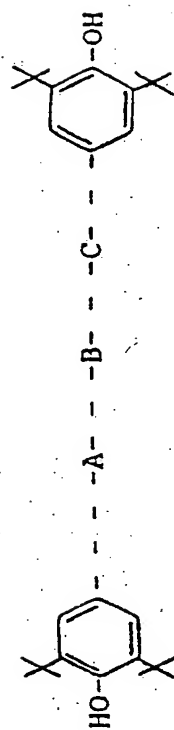
55



Nr.	- - -A- - -B- - -C- - -	Schmp.	Bemerkungen
20	-CH <sub>2</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	163°C	
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2- \end{array}$	202°C	
22	-CS-NH-	165-166°C	
23	-CH=CH-CS-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	244°C	
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CS-	202-203°C	
25	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CS-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	185°C	



Nr.	-A- -B- -C-	Schmp.	Bemerkungen
26	$  \begin{array}{c}  -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2- \\    \qquad \qquad \qquad   \\  \text{C}_2\text{H}_5 \qquad \qquad \text{C}_2\text{H}_5  \end{array}  $	175°C	
27	$  \begin{array}{c}  \text{C}_2\text{H}_5 \\    \\  -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_2\text{CH}_2-  \end{array}  $	128-130°C	
28	$  \begin{array}{c}  \text{C}_2\text{H}_5 \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \\    \qquad \qquad   \\  -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_2\text{CH}_2-  \end{array}  $	183°C	
29	$  -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-  $	152°C	

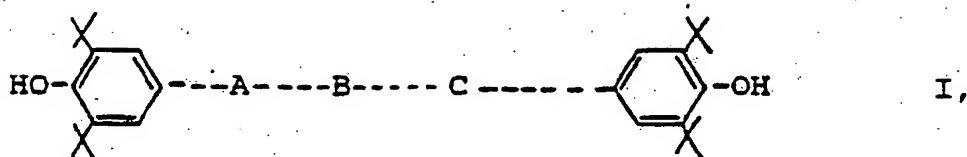


Nr.		Schmp.	Bemerkungen
30	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$	202°C (Zers.)	
31	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$	187°C	
32	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{CH}_2-$	212°C	Ger. Offenl. 1 817 212
33	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_6\text{NH-CO-CH}_2\text{CH}_2-$	156°C	
34	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_2-$	203°C	

# Ansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I



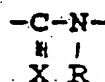


in der

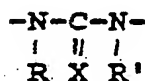
10 A und C, die gleich oder verschieden sein können, eine Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1-8 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sowie durch Heteroatome unterbrochen sein kann.  
und B eine der folgenden Gruppen darstellt:



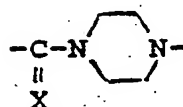
a)



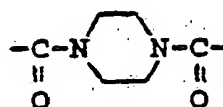
b)



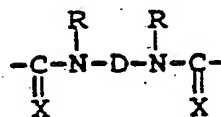
c)



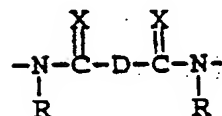
d)



e)



f)



in denen

55 X Sauerstoff oder Schwefel,

R, R', die gleich oder verschieden sein können,

Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl, bedeuten,

und

D für eine ungesättigte oder gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kette mit ein bis 10 C-Atomen, die durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochen sein kann, steht, neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 als Antiarteriosklerotica.

3. Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe:

N-[2-[3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl]ethyl]-3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzamid  
 3,5-Di-tert.-butyl-4-Hydroxyphenylelessigsäure-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)methyl-amid  
 3,3'-Thiobis-[N-[[3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl]ethyl]propionsäureamid  
 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)propionsäure-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]-amid  
 3-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)zimtsäure-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]amid  
 N,N'-Bis-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]-harnstoff  
 N,N'-Bis-[2-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl]-thioharnstoff  
 N,N'-Diethyl-N,N'-bis-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenethyl)hexansäureamid  
 3,3'-Thiobis-[N-[[3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl]ethyl]propionsäureamid

4. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I mit üblichen pharmakologischen Träger- und/oder Hilfsstoffen vermischt und zu Arzneimitteln verarbeitet.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90111501.4

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
X	<u>GB - A 1 405 767</u> (ETHYL CORPORATION) * Ansprüche 13, 35 *	1, 2, 4	A 61 K 31/165 A 61 K 31/17 A 61 K 31/495 C 07 C 275/24
D, X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 101, Nr. 6, 6. August 1984, Colum- bus, Ohio, USA L.P. GUTNIKOVA et al. "Stabilization of T-6 fuel using urea derivatives of 2,6 -di-tert-butylphenol" Seite 129, rechte Spalte, Zusammenfassung-Nr. 40 727c & Nejtekhiya 1989, 24(2), 246-99	3	C 07 C 233/18 C 07 C 235/34 C 07 C 235/48 C 07 D 295/182
X	<u>NL - A - 7 905 000</u> (CINCINNATI MILACRON CHEMI- CALS INC.) * Verbindung-Nr. 41 *	3	
A	* Seite 5, Zeile 33 - Seite 6, Zeile 4, Formeln 16, 17, Verbindungen-Nr. 29-32, 39 *	1, 2, 4	
A	<u>US - A - 4 066 610</u> (K.D. KISS et al.) * Ansprüche 16, 17 *	1, 3	
A	<u>US - A - 4 246 198</u> (S. ROSENBERGER, A. SCHMIDT) * Spalte 7-10; Tabelle *	1, 3	
A	<u>US - A - 4 397 868</u> (V.G. DE VRIES) * Anspruch 1 *	1-4	
A	<u>US - A - 4 473 579</u> (V.G. DE VRIES) * Ansprüche 1, 17-20 *	1-4	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 27-09-1990	Prüfer MAZZUCCO
<p>EPA Form 1503 03/82</p> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschrittliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
A	US - A - 3 763 166 (M. DEXTER et al.) * Formel I, II; Ansprüche 1, 2 *	1, 3	
D, A	DE - A - 1 817 212 (J.R. GEIGY AG) * Ansprüche 1, 5-9; Beispiele 2, 6, 8 (Nr. 4-6), 9, 10 *	1, 3, 4	
D, A	DE - A - 2 721 398 (CIBA-GEIGY AG) * Ansprüche 1, 7, 9 *	1, 3, 4	
A	GB - A - 1 446 781 (HOECHST AG) * Anspruch 1; Seite 2, Zeilen 4-8 *	1-4	
A	US - A - 4 835 189 (R.A. MUELLER, R.A. PARTIS) * Spalte 2, Zeile 58 - Spalte 8, Zeile 7 *	1, 4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 27-09-1990	
		Prüfer MAZZUCCO	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			